

Asymmetrische Hydrierungen mit 1,4-Bis(dimethylamino)-(2*S*,3*S*)- und -(2*R*,3*R*)-butan-2,3-diol(DBD)/Lithiumaluminiumhydrid

Dieter Seebach* und Hermann Daum*)

Institute für Organische Chemie der Universität (T.H.) Karlsruhe und des Fachbereichs 14 Chemie der Universität Gießen, D-6300 Gießen**, Ludwigstraße 21

Eingegangen am 10. Dezember 1973

Das aus Weinsäureester in zwei Stufen leicht zugängliche, im Titel genannte Diamindiol **6** (DBD) setzt sich mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) und -deuterid zu chiral modifizierten 1:1-Komplexen um. Diese reduzieren Aldehyde, Ketone und Ozonide zu opt. aktiven Carbinolen in optischen Ausbeuten bis zu 75%. Da beide Enantiomeren von DBD zugänglich sind, lassen sich gezielt (+)- oder (-)-drehende Produkte darstellen. DBD ist von den Produkten bequem abtrennbar und ohne opt. Verluste zurückgewinnbar. Mit (-)-DBD-LAH-Komplex entstehen Dialkyl- und Alkyl-aryl-carbinole mit (*S*)-, aus dem enantiomeren Komplex mit (*R*)-Konfiguration des Überschüßenantiomeren. Dies ist völlig unabhängig von Darstellungsmodus des Komplexes, molarem Verhältnis von Reduktionsmittel und Substrat, Zusätzen von Alkoholen oder Wasser, Reaktionstemperatur oder -lösungsmittel. Die Einflüsse dieser Faktoren auf die opt. Ausbeuten, für die optimale Bedingungen angegeben werden, sind indessen zum Teil groß. Vergleiche mit bekannten Komplexen aus LAH und anderen chiralen Liganden werden gezogen. Es wird ein Vorschlag zur Erklärung der stereochemischen Befunde gemacht.

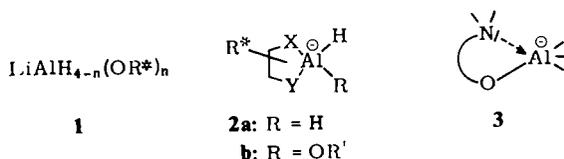
Asymmetric Hydrogenation with 1,4-Bis(dimethylamino)-(2*S*,3*S*)- and -(2*R*,3*R*)-butane-2,3-diol(DBD)/Lithium Aluminium Hydride

The diamindiol **6** (DBD) mentioned in the title is readily available in two steps from commercial diethyl tartrate. It reacts with lithium aluminium hydride (LAH) or deuteride to give chirally modified 1:1-complexes which reduce aldehydes, ketones, and ozonides to optically active carbinols in optical yields of up to 75%. Since both enantiomers of DBD are accessible, both dextro- and levo-rotatory products may be prepared at will. DBD is easily separated from products and recovered without loss of activity. The (-)-DBD-LAH-complex reduces both dialkyl and aryl alkyl ketones to give samples enantiomerically enriched with carbinols of (*S*)-configuration, while the (+)-DBD-complex acts the other way around. This result is independent of the mode of preparation of the complex, of the ratio of reducing reagent over substrate, of addition of alcohols or water, of reaction temperature, or solvent. The effects of some of these influences upon the optical yields are large. Optimum conditions are given; the efficiency of the DBD-LAH-complex is compared with similar chirally modified LAH derivatives already known. A mechanism explaining the stereochemical results is proposed.

Durch Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffe durch - von optisch aktiven Alkoholen oder Aminen abgeleitete - R*O- bzw. R*₂N-Gruppen wird Lithiumaluminiumhydrid

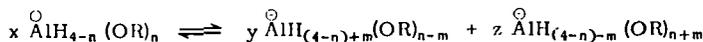
*) Diese Arbeit ist Teil der Dissertation von H. Daum, Univ. Gießen 1973.

**) Sonderdruckanfragen bitte an diese Adresse.



R* = chirale Gruppe; X, Y = -O-, R'N<

(LAH) zu einem chiralen Hydrierungsmittel, z. B. **1**, das beim Angriff auf ein trigonales, ungleiche Substituenten tragendes C-Atom von den beiden enantiotopen Seiten diastereomere Übergangszustände durchläuft¹⁾. In ersten Versuchen mit monofunktionellen Alkoholen waren die optischen Ausbeuten p zunächst gering¹⁾. Um eine festere Bindung des chiralen Liganden an das Aluminiumatom zu erreichen, ging man zu zweizähligen Liganden über, die sich von vicinalen Diolen oder Aminoalkoholen ableiteten; als besonders erfolgreich erwiesen sich dabei Zucker^{1b-d, 2)} und Terpenderivate^{1, 3)}. Obwohl Gleichgewichte⁴⁾



und Assoziationsgrad⁵⁾ für die Selektivität von entscheidender Bedeutung sind, werden die so gebildeten 1:1 Komplexe meist, wie in **2a** angegeben, cyclisch formuliert^{1, 6)}. Ersatz eines weiteren H-Atoms in **2a** durch eine R'O-Gruppe wie in **2b** steigert die optischen Ausbeuten in einigen Fällen, kann aber außerdem zur Umkehrung der absoluten Konfiguration der bei der Reduktion gebildeten Produkte führen^{1, 3, 6)}. Schließlich fand man, daß sich chirale Monoalkohole dann als wirksame Liganden einsetzen lassen, wenn gleichzeitig eine tert. Aminogruppe entweder im Ligand- oder im Substratmolekül vorhanden ist, die sich, wie in **3** angedeutet, koordinativ an das zentrale Al-Atom binden kann. Chinaalkaloide, *N*-Äthylephedrin (*Červinka*-Komplexe)^{1, 7)} und das Analgetikum Darvon^{1d, 8)} sind Beispiele für den ersten Fall, die Reduktion von β -Dimethylaminoketonen mit **1**, $n = 3$, R = Menthyl, für den zweiten⁹⁾.

1) Siehe die in neueren Übersichtsartikeln über asymmetrische Synthesen zitierte Lit.: 1a) *H. Pracejus*, Fortsch. Chem. Forsch. **8**, 524 (1967). — 1b) *J. Mathieu* und *J. Weill-Raynal*, Bull. Soc. Chim. France **1968**, 1211. — 1c) *T. C. Inch*, Synthesis **1970**, 466. — 1d) *I. D. Morrison* und *H. S. Mosher*, Asymmetric Organic Reactions, Prentice-Hall, New York 1971; neuere, in diesem die Literatur bis 1969/70 erfassenden Buch nicht zitierte Arbeiten werden im folgenden einzeln angegeben.

2) *S. R. Landor* und *N. Punja*, Tetrahedron Lett. **1966**, 4905; *J. S. Cowie*, *P. D. Landor*, *S. R. Landor* und *N. Punja*, J. C. S. Perkin I **1972**, 2197.

3) *H. J. Schneider* und *R. Haller*, Liebigs Ann. Chem. **743**, 198 (1971); *R. Haller* und *H. J. Schneider*, Chem. Ber. **106**, 1312 (1973).

4) *H. Haubenstock* und *E. L. Eliel*, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 2363 (1962); *H. C. Brown* und *C. J. Shoaf*, ebenda **86**, 1079 (1964); *H. C. Brown* und *H. R. Deck*, ebenda **87**, 5620 (1965); *S. R. Landor* und *J. P. Regan*, J. Chem. Soc. C **1967**, 1159; *S. R. Landor*, *B. J. Miller* und *A. R. Tatchell*, ebenda **1966**, 2280.

5) *E. C. Ashby*, *J. P. Sevenair* und *F. R. Dobbs*, J. Org. Chem. **36**, 197 (1971); *J. A. Katzenellenbogen* und *S. B. Bowls*, ebenda **38**, 627 (1973).

6) *S. R. Landor*, *B. J. Miller* und *A. R. Tatchell*, J. Chem. Soc. C **1967**, 197.

7) *O. Červinka*, *O. Bělovský* und *L. Králová*, Z. Chem. **9**, 448 (1969); *O. Červinka*, *V. Dudek* und *J. Smidrkal*, ebenda **11**, 11 (1971); *O. Červinka*, *O. Křiz* und *J. Červinka*, ebenda **11**, 109 (1971).

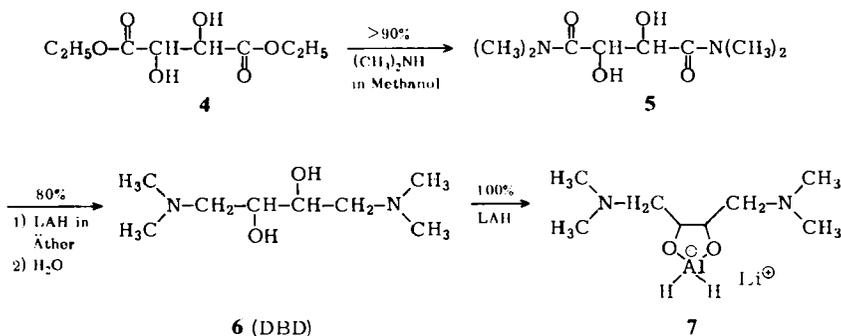
8) 8a) *S. Yamaguchi* und *H. S. Mosher*, J. Org. Chem. **38**, 1870 (1973). — 8b) *S. Yamaguchi*, *H. S. Mosher* und *A. Pohland*, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 9254 (1972). — 8c) *C. J. Reich*, *G. R. Sullivan* und *H. S. Mosher*, Tetrahedron Lett. **1973**, 1505.

9) *R. Adrisano*, *A. S. Angeloni* und *S. Marzochi*, Tetrahedron **29**, 913 (1973).

Wie sehr das Ergebnis der asymmetrischen Hydrierung mit chiral modifizierten Aluminiumhydriden von den Versuchsbedingungen abhängen kann, zeigt das folgende Beispiel: Das 1:2.3-Reaktionsgemisch aus LAH und Darvon erzeugt bei der Ketonreduktion umgekehrt konfigurierte Alkohole, je nachdem, ob man das Keton sofort oder nach einiger Zeit zugibt, was zur gezielten Erzeugung von (+)- und (-)-Arylalkylcarbinolen (*p* 30–70%) ausgenutzt wurde^{8a, b}. Bei Ansätzen in größerem Maßstab ist allerdings die für hohe optische Ausbeuten notwendige, aufeinanderfolgende Zugabe des Liganden Darvon und des Substratketons zur LAH/Äther-Mischung innerhalb weniger Minuten praktisch nicht mehr durchführbar.

Wir gingen in Versuchen, die 1968 begannen^{10a}), und deren Ergebnisse wir hier beschreiben wollen, einen anderen Weg zur Herstellung von -- nach Wahl mit einem bestimmten Enantiomeren angereicherten -- opt. aktiven LAH-Reduktionsprodukten: Wir hofften, dies mit einem einfachen, *leicht in beiden enantiomeren Formen zugänglichen* und leicht zurückgewinnbaren Aminodiol erreichen und einige der bei komplizierter gebauten Liganden zu erwartenden Tücken und lästigen Imponderabilien vermeiden zu können.

Durch die an oben erwähnten Systemen gemachten Erfahrungen geleitet, stellten wir das Diaminodiol **6**, DBD, aus den wohlfeilen enantiomeren Weinsäureestern **4** über **5**¹⁰) her und untersuchten die Eigenschaften des 1:1-Komplexes **7**¹¹) mit LAH. Angaben über die einzelnen Stufen sind dem Formelbild zu entnehmen. Wegen ver-



tauschter Prioritätsfolge der Gruppen an den asymmetrischen C-Atomen erhält man so aus (*R,R*)-Weinsäure das (*S,S*)-DBD und umgekehrt. Racemisierungen treten bei Synthese und Rückgewinnung nicht auf, was wir daraus schließen, daß Proben von DBD, die unter Variation der Reaktionsbedingungen in den einzelnen Stufen oder bei der Rückgewinnung erhalten wurden, stets innerhalb der Fehlergrenzen identische Drehwerte, $[\alpha]_D^{20} = 34.5^\circ$ (*c* = 4, Benzol), zeigten. **6** ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln und in Wasser gut löslich, siedet bei 70°C/0.5 Torr und schmilzt bei

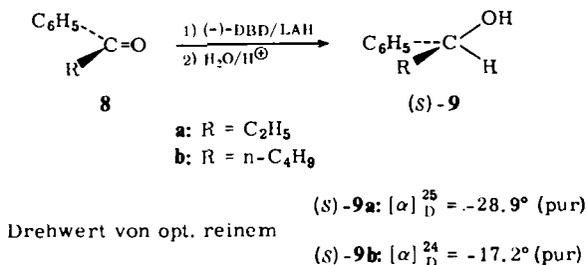
¹⁰⁾ ^{10a)} H. Dörr, Diplomarbeit, Univ. Karlsruhe 1968. — ^{10b)} vgl. auch D. Seebach, H. Dörr, B. Bastani und V. Ehrig, Angew. Chem. **81**, 1002 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 982 (1969).

¹¹⁾ Der Einfachheit halber schreiben wir den Komplex, wie in **7** angegeben, cyclisch, obwohl wir zunächst nichts über die Struktur des aktiven Reagens wissen (siehe z. B. die erwähnten Gleichgewichte⁴) und Aggregationen⁵). Diskussion der Stereochemie siehe Abschnitt C.

43°C. Nach DBD/LAH-Reduktionen wird das Amin von nichtbasischen Produkten durch Ausschütteln der organischen Phase mit verd. Salzsäure, von basischen mit Wasser abgetrennt. Zur Rückgewinnung, die auch im 10g-Maßstab mit ca. 80% Ausb. möglich ist, wird die wäßrige Aufarbeitungslösung auf pH 8–10 gebracht, eingedampft und der Rückstand im Heißextraktor mit Äther extrahiert.

A. Einflüsse auf die opt. Ausbeute bei der Reduktion von Propio- und Valerophenon mit dem DBD/LAH-Komplex

Bei keiner Variation der Reaktionsbedingungen beobachteten wir eine Umkehrung des Drehsinns und damit der absoluten Konfiguration des im Überschuß gebildeten Alkohol-Enantiomeren, sondern nur verschiedene optische Ausbeuten. Es wurde fast ausschließlich das aus natürlichem Weinsäureester hergestellte (–)-(S,S)-DBD verwendet. An einigen Beispielen stellten wir sicher, daß der (+)-(R,R)-DBD-Komplex unter sonst gleichen Bedingungen innerhalb der Reproduzierbarkeit umgekehrt gleich stark drehende Carbinolproben lieferte. Bei Verwendung von (–)-DBD/LAH-Komplex bildete sich aus den Testketonen **8** stets (–)-(S)-1-Phenyl-1-propanol (**9a**)



bzw. (–)-(S)-1-Phenyl-1-pentanol (**9b**) im Überschuß, für deren Drehwerte in optisch reiner Form die im Formelbild angegebenen Werte^{12,13} zugrunde gelegt wurden. Im folgenden werden die Einflüsse verschiedener Hydrierungsbedingungen auf die optische Ausbeute angegeben.

a) *Herstellungsmodus des 1:1-Komplexes 7*: Nach Variante A gab man bei 0°C unter Inertgas eine äquivalente Menge DBD in Äther zu einer eingestellten¹⁴) LAH-Lösung im selben Solvens und rührte bei Raumtemperatur mindestens 12 h, worauf das Keton zugegeben wurde. Oder der Komplex wurde als weißes Pulver durch Abdestillieren des Äthers isoliert, auf verschiedene Reaktionsgefäße verteilt, in Äther aufgenommen und dann erst mit Keton **8** versetzt. Bei der Variante B wurde ebenso verfahren, außer daß LAH aus der Vorratsflasche eingewogen und mit Äther versetzt wurde (graue bis weiße Suspension). In Variante C wurden die Komponenten umgekehrt gemischt: zu einer Lösung von DBD wurde die standardisierte Ätherlösung von LAH gegeben und an-

12) R. H. Pickard und J. Kenyon, J. Chem. Soc. **99**, 45 (1911).

13) P. A. Levene und R. E. Marker, J. Biol. Chem. **97**, 387 (1932).

14) H. Felkin, Bull. Soc. Chim. France **18**, 347 (1951).

schließend bei Raumtemperatur 20–24 h gerührt. Die drei so erhaltenen chiralen Reduktionsmischungen (2–4 g **7** pro 100 ml Äther) sind makroskopisch (sehr wenig Niederschlag, der sich beim Abschalten der Rührung absetzt), optisch $[\alpha]_D^{25} = -74.5 \pm 2^\circ$ ($c = 2.6-6.2$, Äther), an der überstehenden, klaren Lösung gemessen) und chemisch [chem. Ausb. bei 1:1-Umsetzung mit **8**: > 80% **9**, opt. Ausb.: um 40% (–)(*S*)-**9**] gleich. Nach kürzeren als den angegebenen Reaktionszeiten sind die optischen Ausbeuten wesentlich geringer. Zur Reproduzierbarkeit der chemischen und optischen Ausbeuten ist außerdem folgendes zu bemerken: Äther und DBD müssen absolut wasserfrei sein; das LAH muß nach Öffnen der Originalpackung wieder gut verschlossen und sauerstoff-frei über P₂O₅ in einem Exsiccator aufbewahrt werden; nach längerem Aufbewahren der LAH-Ätherlösung (Variante A), der DBD/LAH-Komplexmischung über die angegebenen Zeiten hinaus oder des isolierten Komplexes **7** sinkt die optische Ausbeute; beim Nichteinhalten dieser Bedingungen können vor allem beträchtliche Schwankungen der Drehwerte der erhaltenen Produkte auftreten; Variante B ist am bequemsten.

b) *Hydridüberschuß und Umsetzungsdauer bei der Hydrierung*: In den meisten Versuchen wurde **7** mit dem Keton 1:1 umgesetzt, also 100% Hydridüberschuß verwendet, bei 1:2-Umsetzung war die Reduktion unvollständig, größerer Hydridüberschuß veränderte die optischen Ausbeuten praktisch nicht. Um sicherzustellen, daß die asymmetrische Hydrierung kinetisch gesteuert ist, wurden einmal sehr lange Reaktionszeiten gewählt, wobei sich die optische Ausbeute nicht veränderte; zum anderen wurde **7** zunächst mit 2 mol *d,l*-Carbinol versetzt, so daß alles Hydrid umgesetzt war, dann wurde 0.1 Äquivalent Keton zugegeben und 1–2 Wochen in Äther bei 5°C oder in siedendem THF belassen. Das zurückgewonnene Carbinol war opt. inaktiv, was – in anderen Fällen bewiesene^{14, 15} – asymmetrisch induzierte Hydridübertragungsgleichgewichte nach dem Schema der *Meerwein-Ponndorf-Verley*-Reaktion für unsere Reaktion ausschließt.

c) *Zusatz von Alkoholen oder Wasser zu 7 unter Bildung von Komplexen des Typs 2b*: Eine Komplexmischung von **7** in Äther wurde unter vergleichbaren Bedingungen zunächst mit 1/2 mol Äthanol oder *tert*-Butylalkohol oder mit 1/4 mol Wasser und anschließend mit je 1/4 mol Keton **8** versetzt. Aufarbeitung brachte bei Äthanol und Wasser eine Erhöhung um einige Prozent, bei *tert*-Butylalkohol eine fatale Erniedrigung auf 5% der in Parallelversuchen ohne ROH-Zugabe erhaltenen optischen Ausbeuten. In allen drei Fällen war die Reduktion nicht vollständig. „Blockieren“ eines der beiden Wasserstoffe in **7** lohnt sich also nicht.

d) *Reaktionstemperatur*: Orientierende Versuche in Äther bei –60°C, +20°C und +50°C und in THF bei +20°C und +80°C, jeweils Badtemperatur, zeigten einen geringen Temperatureinfluß an; in Äther lag die optische Ausbeute bei Raumtemperatur am höchsten, in THF in der Siedehitze.

¹⁵ J. D. Morrison und R. W. Ridgeway, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 573; O. Červinka, O. Bělovský, A. Fábriová, V. Dudek und K. Grohmann, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **32**, 2618 (1967), und dort zitierte Literatur; R. Menicagli, G. P. Giacomelli und L. Lardicci, *J. Organomet. Chem.* **50**, C-15 (1973).

c) *Lösungsmittleinfluß*: Der Überschuß an (–)-(S)-**9a** bei der Reduktion von Propiophenon stieg unter sonst gleichen Bedingungen mit der Polarität des Lösungsmittels an (Benzol: 9.6%, Äther: 36.7%, THF: 42.8%, Dioxan: 46.4%), während die chemische Ausbeute in der gleichen Reihenfolge abnahm.

B. Asymmetrische Hydrierung von anderen Carbonylverbindungen und von einem Ozonid mit (–)-DBD/LAH (7)

Alle Reduktionen wurden mit dem nach Variante *A* oder *B* in Äther hergestellten Komplex ausgeführt. Die Reaktionszeiten bei Raumtemperatur betragen bei den Carbonylverbindungen 4–7 h, bei den Ozoniden 12 h. Mit Lithiumaluminiumdeuterid (LAD) wurde genau wie mit LAH verfahren. Die erreichten optischen Ausbeuten¹⁶⁾ und die absolute Konfiguration¹⁷⁾ der erhaltenen Carbinole, soweit bekannt, gehen aus der Tab. hervor.

Wie man sieht, erreichen die optischen Ausbeuten bei Phenonreduktionen 40–75% und bei rein aliphatischen Ketonen bis 20%. Diese Werte sind durchaus vergleichbar mit den durch andere chiral modifizierte Lithiumaluminiumhydride erreichbaren^{1–3,6–8)}. Im Gegensatz zu jenen^{1,3,8)} wird jedoch hier sehr zuverlässig das (S)-Enantiomere im Überschuß erzeugt, gleichgültig, ob ein Arylalkyl- oder ein Methylalkylketon reduziert wurde; bei Phenyl(trifluormethyl)keton und dem Anthrylanalogen ist *S* nur wegen veränderter Priorität gegen *R* vertauscht; wir nehmen an, daß auch die durch Hydrierung von *tert*-Butyl-*m*-xylyl-, und (3-Chinolyl)methylketon erhaltenen Alkohole, über deren absol. Konfiguration wir keine Literaturangaben fanden, (S)-Konfiguration besitzen¹⁸⁾ (s. C). Die absoluten Konfigurationen¹⁷⁾ der anderen Carbinole sind durch bewährte Methoden wie chemische Korrelation, enzymatische Korrelation ([α-D]-Benzylalkohol), den *Freudenbergschen* Verschiebungssatz, 1,4-asymmetrische Synthese nach *Prelog* und die kinetische Racemattrennung nach *Horeau* gesichert.

16) 16a) *V. E. Althouse, D. M. Feigl, W. A. Sanderson und H. S. Mosher, J. Amer. Chem. Soc.* **88**, 3595 (1966). — 16b) *R. MacLeod, F. J. Welch und H. S. Mosher, ebenda* **82**, 876 (1960). — 16c) *V. Prelog, E. Philbin, E. Watanabe und M. Wilhelm, Helv. Chim. Acta* **39**, 1086 (1956). — 16d) *M. P. Balfe, G. H. Beaver und J. Kenyon, J. Chem. Soc.* **1946**, 797, 799. — 16e) *W. Hückel und F. Mössener, Liebigs Ann.* **637**, 57, 66 (1960). — 16f) *H. M. Peters, D. M. Feigl und H. S. Mosher, J. Org. Chem.* **33**, 4245 (1968). — 16g) *F. Eisenlohr und L. Hill, Ber. Deut. Chem. Ges.* **70**, 942 (1937). — 16h) *C. E. Wood, J. E. Such und F. Scarf, J. Chem. Soc.* **1926**, 1935. — 16i) *J. Kenyon, H. Phillips und N. Pittman, ebenda* **1935**, 1077. — 16j) *J. Kenyon und H. E. Strauss, ebenda* **1949**, 2153. — 16k) *R. H. Pickard und J. Kenyon, ebenda* **105**, 1120 (1912). — 16l) *A. Damleo und J. Kenyon, ebenda* **1926**, 1841.

17) 17a) *W. A. Sanderson und H. S. Mosher, J. Amer. Chem. Soc.* **88**, 4185 (1966). — 17b) *K. Mislow, ebenda* **73**, 3955 (1951). — 17c) *R. MacLeod, F. J. Welch und H. S. Mosher, ebenda* **82**, 876 (1960). — 17d) *R. Weidmann und A. Horeau, Bull. Soc. Chim. France* **1967**, 117. — 17e) *A. Fredga, Chem. Ber.* **89**, 322 (1956). — 17f) *H. M. Peters, D. M. Feigl und H. S. Mosher, J. Org. Chem.* **33**, 4245 (1968). — 17g) *G. Bertii und F. Bottari, ebenda* **25**, 1286 (1960). — 17h) *K. B. Wiberg, J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 3891 (1952). — 17i) *W. M. Foley, F. J. Welch, E. M. LaCombe und H. S. Mosher, J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 2779 (1959). 17j) *P. Briaucourt, J.-P. Guetté und A. Horeau, C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C*, **268**, 2342 (1969), **274**, 1203 (1972). — 17k) *W. H. Pirkle, Privatmitteilung, s. a. Fußnote b) der Tabelle.*

18) In Gegenwart von Heteroatomen in unmittelbarer Umgebung der zu reduzierenden Carbonylgruppe scheint das stereochemische Ergebnis sich umkehren zu können: vgl. *D. Seebach und H. Meyer, Angew. Chem.* **86**, 40 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 77 (1974).

Tab. Ergebnisse der Reduktion von Aldehyden, Arylalkylketonen und Dialkylketonen mit (–)-(S,S)- und (+)-(R,R)-DBD/Lithiumaluminiumhydrid und -deuterid

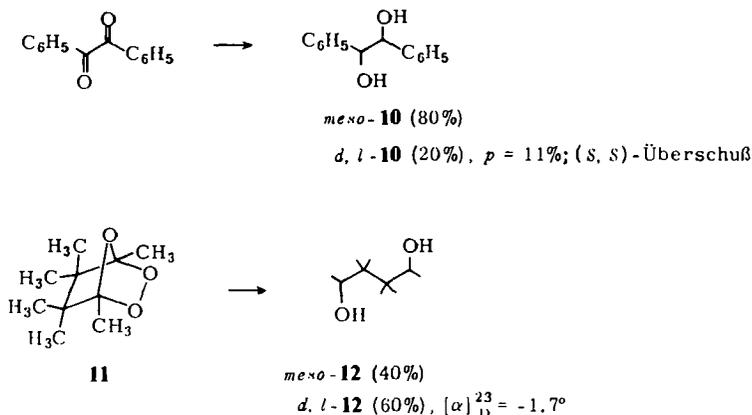
Carbonylderivat	Alkohol im Überschuß gebildetes Enantiomeres	[α] _D ^{a)}	opt. Reinh. (%)	Drehwert [α] _D opt. rein ^{a)}	Literaturangaben über Alkohole absol. Konfig. Lit. (6) Lit. (7)
A) Reduktionen mit (–)-(S,S)-DBD/LAH					
1) Aldehyd					
[α -D]Benzaldehyd	(+)-(S)-[α -D]Benzylalkohol	+ 0.13°	8	– 1.66°	a)
2) Arylalkylketone					
Acetophenon	(–)-(S)-1-Phenyl-1-äthanol	– 17.85°	42	– 42.5°	b)
Propiophenon (8a)	(–)-(S)-1-Phenyl-1-propanol (9a)	– 12.8°	44	– 28.9°	b) c. d)
Valerophenon (8b)	(–)-(S)-1-Phenyl-1-pentanol (9b)	– 8.1°	47	– 17.2°	b) c. d)
Isobutyrophenon	(–)-(S)-2-Methyl-1-phenyl-1-propanol	– 5.48°	27	– 20.9°	b) c. d)
Pivalophenon	(–)-(S)-2,2-Dimethyl-1-phenyl-1-propanol	– 7.76°	21	– 32.6° (c = 8.7; Äther)	b) c. d. j)
Cyclohexylphenylketon	(–)-(S)-Cyclohexylphenyl-methanol	– 14.8°	53	– 28.3° (c = 3.3; Benzol)	b) c. d)
tert-Butyl(2,4-dimethylphenyl)keton	(–)-2,2-Dimethyl-1-(2,4-dimethylphenyl)-1-propanol	– 1.07°	–	–	–
2,4,6-Trimethylacetophenon	(–)-(S)-1-(2,4,6-Trimethylphenyl)-1-äthanol	– 39.0°	75	– 52.0° (c = 1.5; Äthanol)	c) j)
1-Acetylnaphthalin	(–)-(S)-1-(1-Naphthyl)-1-äthanol	– 25.2°	32	– 78.9° (c = 5; Äthanol)	d)

Tabelle (Fortsetzung)

Carbonylderivat	Alkohol		Literaturangaben über Alkohole		
	im Überschuß gebildetes Enantiomeres	$[\alpha]_D^{20}$ a)	opt. Reinh. (%)	Drehwert $[\alpha]_D$ opt. rein ^{a)}	absol Konfig. Lit. ¹⁷⁾
1-Indanon	(+)-(S)-1-Indanon	+5.3°	15	+34.4° (c = 2; CHCl ₃)	e)
3-Acetylchinolin	(+)-1-(3-Chinoly)-1-äthanol	+0.37°	—	—	
Phenyl(trifluormethyl)keton	(-)-(R)-2,2,2-Trifluor-1-phenyl-1-äthanol	-1.98°	6	-31.8°	f)
9-Anthryl(trifluormethyl)keton	(-)-(R)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluor-1-äthanol	-4.76°	b)	—	k)
3) <i>Dialkylketone</i>					
Äthylmethylketon	(+)-(S)-2-Butanol	+0.31°	2.4	+13.83°	h, i)
Isobutylmethylketon	(+)-(S)-4-Methyl-2-pentanol	+3.31°	16	+21.1°	j)
tert-Butylmethylketon	(+)-(S)-3,3-Dimethyl-2-butanol	+0.97°	12	+7.8°	k)
Cyclohexylmethylketon	(+)-(S)-1-Cyclohexyl-1-äthanol	+1.12°	20	+5.6°	l)
B) Reduktionen mit (-)-DBD/LAD					
1) <i>Aldehyd</i>					
Benzaldehyd	(-)-(R)-[α-D]Benzylalkohol	-0.34°	21	-1.66°	a)
2) <i>Arylalkylketon</i>					
Valerophenon	(-)-(S)-1-Phenyl-[1-D]pentan-1-ol	-2.19°	—	—	
C) Reduktionen mit (+)-DBD/LAH					
<i>Arylalkylketone</i>					
Acetophenon	(+)-(R)-1-Phenyl-1-äthanol	+13.1°	31	+42.3°	b)
Valerophenon	(+)-(R)-1-Phenyl-1-pentanol	+6.2°	36	+17.2°	b), c, d)

a) Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich um Drehwerte reiner Substanzen (ohne Lösungsmittel). In Lösung wurde unter den in der Literaturspalte angegebenen Bedingungen gemessen. Temperatur 23–25°C.
 b) Drehwert bei c = 7 in Äther. Die Substanz hat eine hohe opt. Reinheit; nach einer Privatmitteilung von Prof. W. H. Pirker, University of Illinois, zeigt das (R)-Enantiomere im optisch reinen Zustand $[\alpha]_D^{20} = 5.9^\circ$ (10% in Chloroform).

Bei der Hydrierung von Benzil zu 1,2-Diphenyl-1,2-äthandiol (**10**) erhielten wir ein *meso/d,l*-Gemisch, in dem mit 11% optischer Ausbeute^{16b)} das (*S,S*)-Isomere^{17b)} im Überschuß vorlag, während *d,l*-Benzoin bei der Hydrierung zu **10** optisch inaktives Material lieferte.



Bei der Reduktion des Ozonids **11** von Hexamethylcyclobuten mit LAH hatten Maier und Schneider¹⁹⁾ ein 91:9-Gemisch zweier isomerer Diole **12** erhalten, die chromatographisch getrennt werden konnten. Aus den NMR-Spektren war nicht mit Sicherheit abzulesen, bei welchem Isomeren es sich um die *meso*- und bei welchem um die *d,l*-Form handelte. Durch Reduktion mit (–)-DBD/LAH erhielten wir dieselben Produkte in stark verminderter und umgekehrter Stereoselektivität von 40:60 und zeigten, daß nur das im Überschuß gebildete Isomere nach chromatographischer Abtrennung optisch aktiv und damit das *d,l*-Diastereomere ist.

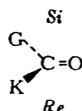
Andere prochirale Substrate wie z. B. Schiffische Basen lassen sich nach orientierenden Versuchen ebenfalls mit **7** zu opt. aktiven Verbindungen reduzieren. Die Abtrennung der Reaktionsprodukte macht dabei keine Schwierigkeiten, weil DBD als sehr gut wasserlösliche und in den nach der Hydrolyse der Hydrierungsansätze vorliegenden Hydroxidniederschlägen recht fest haftende Substanz (s. Darstellung und Rückgewinnung) leicht abgetrennt werden kann (s. a. Acetylcholin-Reduktion, Tab.). Da die Reduktionen von Iminen jedoch von Nebenreaktionen begleitet sind, gestaltet sich die chemische Reinigung der optisch aktiven Amine schwierig.

C. Diskussion des sterischen Verlaufs der Carbonylreduktion mit **7**

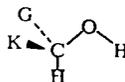
Für die Diskussion sind drei Punkte bedeutsam: 1. absolute Konfiguration der im Überschuß gebildeten Enantiomeren, 2. Struktur des chiralen Reagens und 3. Mechanismus der Reduktion.

Zum ersten Thema ist in Abschnitt B dargelegt, daß die Reduktion das (*S*)-konfigurierte Produkt **14** im Überschuß entstehen läßt; die Hydridübertragung erfolgt also – bei „normaler“ Prioritätsfolge, bei der ja die sterisch anspruchsvollere Gruppe G auch die Priorität vor K hat – bevorzugt von der enantiotopen *Re*-Seite von **13**.

¹⁹⁾ G. Maier, M. Schneider und T. Sayrac, unveröffentlichte Versuche, und M. Schneider, Dissertation, Univ. Marburg 1973.



13



14

G				
K	H, D, CH ₃ , CF ₃ , C ₂ H ₅ , n-C ₄ H ₉ , (CH ₃) ₂ CH, (CH ₃) ₃ C, 	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	CH ₃	CF ₃

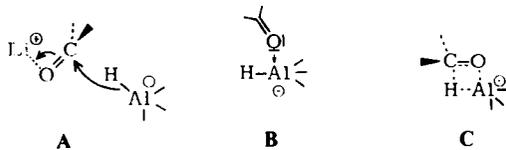
G		C ₂ H ₅ , (CH ₃) ₂ CH, (CH ₃) ₃ C,
K	CH ₃	CH ₃

Ähnliche effektive Größenabstufungen wurden auch für andere inter- und intramolekulare asymmetrische Synthesen gefunden¹⁰⁾. Die Zuverlässigkeit des stereochemischen Ergebnisses der Carbonylreduktion mit **7** (bevorzugte Bildung des Enantiomeren **14** unabhängig von Darstellungsmodus des Reagens, Molverhältnis der Umsetzung, ROH-Zusätzen, Reaktionsbedingungen wie Temperatur und Lösungsmittel, sowie Substratstruktur¹⁸⁾) übertrifft die aller bisher getesteter chiral modifizierter LAH-Reagentien. Mit der durch die begrenzte Zahl von Beispielen (Tab.) gebotenen Vorsicht möchten wir daher die Verwendung von DBD/LAH zur Bestimmung der absol. Konfiguration von sec. Carbinolen vorschlagen.

Für die in Formelbild **7** angegebene *cyclische Struktur des Reagens aus DBD und LAH* und gegen eine polymere, lineare Struktur spricht seine Löslichkeit und die Erfahrung, daß in einer Vielzahl von Metallkomplexen mit zweizähligen Liganden stets die cyclische Struktur der offenkettigen vorgezogen wird. Die für die optische Ausbeute günstigste Form des Komplexes ist offensichtlich auch die thermodynamisch stabilste und braucht je nach Herstellungsvariante bis zu 24 h bei Raumtemperatur für ihre Bildung (siehe A. a). Es ist deshalb auch nicht wahrscheinlich, daß eine andere als die stabilste, in kleinerer Menge vorliegende Form für die Hauptreaktion verantwortlich ist und sich während der Hydrierung schnell aus dieser nachbildet. Gegen starke Aggregation⁵⁾ von DBD/LAH spricht der oben erwähnte Befund (siehe A. a),

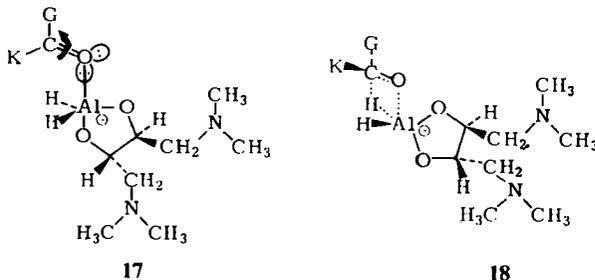
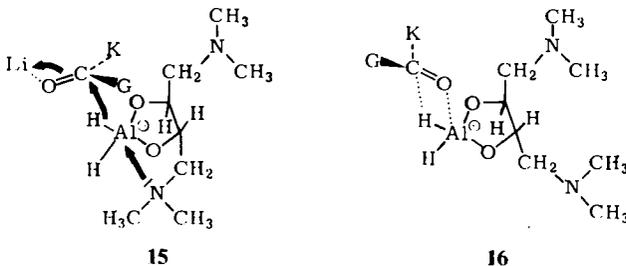
daß sich die spezifische Drehung der Lösung bei einer Konzentrationsänderung um den Faktor 2.5 innerhalb der Fehlergrenzen nicht ändert. Als Struktur unseres chiral modifizierten LAH nehmen wir daher im folgenden die cyclische Form **7** an.

Über den *Hydrierungsmechanismus* der LAH-Reduktionen von Carbonylderivaten ist kaum etwas bekannt ^{20a)}, eine schwache Ausgangsposition für eine stereochemische Analyse unserer Reaktion. Wir möchten im folgenden drei Möglichkeiten erwägen. Plausibel erscheint einmal ein Angriff des mit dem Li[⊖]-Gegenion am Sauerstoff komplexierten Carbonylmoleküls mit dem positivierten C-Atom am komplexen Hydrid



nach **A**. Zum anderen könnte die primäre Wechselwirkung durch Annäherung des Carbonylsauerstoffs an das Al-Atom nach **B** erfolgen, worauf der viergliedrige Übergangszustand **C** angenommen wird. Schließlich könnte **C** direkt durch synchrone Annäherung von O an Al und C an H erreicht werden.

Aus den Formelbildern **15** und **16** ist ersichtlich, daß **A**, nicht aber **C** mit dem experimentellen Befund vereinbar ist. Nach **B** sollte das Sauerstoffatom eines Aldehyds oder Ketons apical in die Ligandsphäre des Al-Atoms eintreten, und zwar, wie in **17** angegeben, mit dem größeren Substituenten G abgewandt.



²⁰⁾ ^{20a)} Siehe Literaturzitate in den Übersichten über LAH-Reduktionen: N. G. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Interscience, New York, 1956; J. Málek und M. Černý, *Synthesis* **1972**, 217. — ^{20b)} In Wirklichkeit sind die beiden Al-gebundenen Wasserstoffe in **17** enantiotop, so daß zwei diastereomere Übergangszustände vom Typ **18**, einer mit dem vorderen, der andere, gezeigte, mit dem hinteren H-Atom durchlaufen werden können, die aber zum selben Enantiomeren des Alkohols führen.

Die anschließende Drehung des Carbonylmoleküls in den Übergangszustand sollte nun bevorzugt so erfolgen, daß G nicht mit dem größeren Substituenten $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ am nächstliegenden, in **17** oberen asymmetrischen C-Atom zusammenstößt. Dies führt über **18** zum beobachteten Enantiomeren **14** ^{20b}).

Wir sind zur Zeit dabei, den Wahrheitsgehalt der mechanistischen Bilder **15** und **17/18** zu überprüfen: größere Substituenten am chiralen Liganden des Aluminiumhydrids sollten in beiden Fällen die optischen Ausbeuten erhöhen; Ersatz der $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}$ -Gruppe durch die etwa gleichgroße $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}$ -Gruppe und Verlängerung der $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{CH}_2$ -Kette zu einer $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Kette sollte den „kick-out-Effekt“ in **15** eliminieren bzw. verstärken.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für Sachbeihilfen, der Firma *Benkieser* für großzügige Spenden von (+)-Weinsäure und Herrn *R. Pieter* für seine Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Experimenteller Teil

1. *Instrumente*: Die Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektropolarimeter 141 in 1-dm- oder 0.1-dm-Glasküvetten gemessen. NMR-Spektren: JEOL + Co. 100 MHz-Gerät Minimar 100, Varian A-60 und Varian T-60, innerer Standard Tetramethylsilan (TMS); Infrarotspektren: Flüssigkeitsfilme zwischen NaCl-Platten oder KBr-Preßlinge, Perkin-Elmer-Infrarot-Gitterspektrometer 225, Perkin-Elmer-Infracord, Beckman-Infrarotspektrometer oder Hilger + Watts Infracograph 1200; Schmelztemperaturen: unkorrigiert, Apparat nach Tottoli der Firma Büchi.

2. *Lösungsmittel, Ausgangsverbindungen und Geräte*: Alle zu Reduktionen verwendeten Lösungsmittel wurden zur Absolutierung vor Gebrauch 2–6 h über LiAlH_4 (LAH) unter Rückfluß erhitzt und anschließend abdestilliert. Die Reduktionen mit dem chiralen Komplex mußten in Diäthyläther zur Synthese (Merck) ausgeführt werden. Die Ausgangsverbindungen wurden – soweit nicht käuflich – durch Friedel-Crafts-Acylierung hergestellt. Zur Synthese von α -Deuteriobenzaldehyd²¹), Cyclohexylmethylketon²²) und *tert*-Butyl(2,4-dimethylphenyl)keton²³) wurden andere in der Literatur beschriebene Methoden angewendet. 9-Trifluoracetyl-anthracen erhielten wir freundlicherweise von Prof. *W. H. Pirkle*, Urbana, Ill., für Proben von **11** sind wir Dr. *M. Schneider* und Prof. *G. Maier*, Marburg, zu Dank verpflichtet.

Die Geräte, in denen die Reduktionen unter trockenem Stickstoff oder Argon durchgeführt wurden, ließ man vor Gebrauch längere Zeit im Trockenschrank bei 150°C liegen und im Exsiccator über Silicagel abkühlen.

3. (-)-1,4-Bis(dimethylamino)-(2*S*,3*S*)-butan-2,3-diol, (-)-DBD (**6**): In einem 2-Liter-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler mit aufgesetztem Trockenrohr und einem Einfüllstutzen, dessen Öffnung etwas höher liegen sollte als das untere Ende der Kühlschlange im Kühler, wurden 51.5 g (1.35 mol) LAH²⁴) in 1.7 Liter trockenem Äther²⁵) suspendiert und zum leichten Sieden erhitzt. Dazu wurden portionsweise im Laufe von 3–5 h 61 g (0.3 mol)

²¹) *D. Seebach, B. W. Erickson* und *G. Singh*, *J. Org. Chem.* **31**, 4303 (1966).

²²) *E. J. Corey* und *M. Chaykovsky*, *J. Amer. Chem. Soc.* **87**, 1345 (1965).

²³) *H. Suzuki, H. Wada, H. Murayama* und *R. Goto*, *Bull. Chem. Soc. Japan* **39**, 1201 (1966).

²⁴) Bei größeren Ansätzen ballen sich das LAH und das Amid als Feststoffgemisch zusammen, wodurch die Reaktion stark verlangsamt wird und die Gefahr örtlicher Überhitzung auftritt.

²⁵) THF ist als Lösungsmittel ungeeignet.

über P_2O_5 i. Vak. getrocknetes, feingepulvertes, opt. und chem. reines N,N,N',N' -Tetramethyl-(+)-(R,R)-weinsäure-diamid [(+)-5]¹⁰ mit $[\alpha]_D^{25} = +43^\circ$ ($c = 3$; Äthanol) gegeben. Anschließend wurde noch mindestens 24 h unter Rückfluß erhitzt, bevor man unter Kühlung im Eisbad mit 100 ml (5.5 mol) Wasser vorsichtig hydrolysierte. Zur vollständigen Zersetzung rührte man über Nacht bei Raumtemp. oder kochte 2--5 h unter Rückfluß. Nach Entfernen des größten Teils des Äthers am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in einem Heißextraktor 2--3 Wochen lang mit siedendem Äther²⁵ extrahiert. Durch Vakuumdestillation des gelben Rohprodukts erhielt man 40.5 g (77%) einer farblosen, zähen Flüssigkeit, die gelegentlich durchkristallisierte. Sdp. $70^\circ C/0.5$ Torr; Schmp. $43.0-43.6^\circ C$; $[\alpha]_D^{20} = -34.8 \pm 1^\circ$ ($c = 3.5$; Benzol); $[\alpha]_D^{25} = -21.0 \pm 0.5^\circ$ ($c = 5.4$; Äther);

NMR (CCl_4): $\delta - 2.2$ ppm (12H, s); 2.46 (4H, dd, $J = 5$ Hz); 3.6 (2H, t, $J = 4.5$ Hz); 4.7 (2H, s). — IR (KBr): 3400 (breit), 2980, 2930, 2840, 2810, 2750, 1460, 1450, 1438 (sch), 1400, 1328, 1250, 1165, 1145, 1110, 1090, 1065, 1038, 1004, 966, 862, 848, 740, 703, 675, 615 cm^{-1} .

$C_8H_{20}N_2O_2$ (176.3) Ber. C 54.51 H 11.44 N 15.89 Gef. C 55.00 H 11.41 N 15.85

4. (+)-1,4-Bis(dimethylamino)-(2R,3R)-butan-2,3-diol, (+)-DBD (6): Wie vorstehend, jedoch mit N,N,N',N' -Tetramethyl-(-)-(S,S)-weinsäure-diamid [(-)-5], $[\alpha]_D^{25} = -42^\circ$ ($c = 3$; Äthanol), Ausb. 84%, Sdp. $68-70^\circ C/0.5$ Torr; Schmp. $43.0-43.5^\circ C$; $[\alpha]_D^{25} = +34.3 \pm 1^\circ$ ($c = 5$; Benzol).

5. Rückgewinnung von DBD: Die sauren Auszüge aus den Umsetzungen (s.u., 7.) wurden gesammelt und unter Köhlen im Eisbad und Rühren mit festem KOH auf pH 8--10 gebracht. Im Rotationsverdampfer ($50^\circ C$ Badtemp.) wurde zur Trockne eingedampft und der erhaltene Feststoff mit siedendem Äther 1--2 Wochen extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde der Äther abgedampft und das zurückbleibende Produkt i. Vak. destilliert.

6. Herstellung der Komplexlösungen

Variante A: 20 ml einer 7 mmol LAH enthaltenden Ätherlösung¹⁴) wurden in einem 100-ml-Kolben tropfenweise unter Eiskühlung und Rühren mit einer Lösung von 1.23 g (7 mmol) (-)-DBD in 30 ml absol. Äther versetzt. Der Drehwert der über einem weißen Feststoff (nur wenige Gew.-% von LAH + DBD) stehenden Lösung betrug nach 16 h Rühren $[\alpha]_D^{25} = -74.2 \pm 2^\circ$ ($c = 6.2$; Äther).

Variante B: 259.5 mg (7 mmol) LAH wurden in einen 100-ml-Kolben eingewogen. Nach Spülen mit Inertgas gab man unter Eiskühlung und Rühren 20 ml Äther und anschließend eine Lösung von 1.23 g (7 mmol) (-)-DBD in 30 ml Äther zu. Nach 12 h Rühren zeigte die Lösung über dem grauen Feststoff eine opt. Drehung von $[\alpha]_D^{25} = -76.5 \pm 2^\circ$ ($c = 6.0$; Äther).

Variante C: Bei umgekehrter Vereinigung der Reaktionspartner, nämlich Vorlegen einer Lösung von 1.23 g (7 mmol) (-)-DBD in 30 ml Äther und Zutropfen von 7 mmol einer eingestellten Ätherlösung von LAH unter Rühren und Eiskühlung erhielt man ebenfalls eine weiße Suspension. Proben der klaren Ätherlösung hatten nach verschiedenen langen Rührperioden folgende Drehwerte bei $c = 2.6$ in Äther:

Rührzeit (h)	$[\alpha]_D^{25}$	Rührzeit (h)	$[\alpha]_D^{25}$
0.5	-23.1°	12	-57.7°
1	-26.2°	16	-64.3°
3	-33.5°	22	-73.7°

7. *Allgemeine Arbeitsweise zur Reduktion von Ketonen mit DBD/LAH-Komplex*: Zur gerührten Äthersuspension des chiralen Komplexes gab man tropfenweise mit einer Spritze unter Inertgas die zu reduzierende Verbindung (pur oder im selben Lösungsmittel). In den meisten Fällen genügte zur vollständigen Reduktion 100proz. Überschuß Hydrid je Carbonylgruppe und eine Reaktionszeit von 4 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch in einem Scheidetrichter auf das gleiche Volumen verd. Salzsäure²⁶⁾ gegossen und so lange geschüttelt, bis sich die wäßrige Phase vom Äther klar absetzte. Die wäßrige Phase trennte man ab und schüttelte sie noch dreimal mit Pentan oder Methylenchlorid aus. Die vereinigten organischen Lösungen wurden einmal mit verd. Säure²⁶⁾ und zwei- bis dreimal mit Wasser oder gesätt. Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Soweit möglich wurden die erhaltenen Alkohole durch Destillation, Kugelrohrdestillation oder gaschromatographisch gereinigt. Bei unvollständiger Hydrierung kann unumgesetztes Keton auch als Semicarbazon ausgefällt und abgetrennt werden.

8. *Reduktion von Propiophenon (8a) mit dem (-)-DBD/LAH-Komplex*

a) In die nach Variante A hergestellte Komplexlösung gab man nach 16 h Rühren 0.94 g (7 mmol) **8a**. Die Ausb. an opt. aktivem **9a** betrug 0.83 g (87%); $[\alpha]_D^{25} = -12.8^\circ$ (44% opt. Ausb.); NMR-, IR-Spektren und GC-Retentionszeit stimmten mit denen einer authent. Probe überein.

b) Eine nach Variante B nach 12 h Rühren erhaltene Komplexlösung wurde mit 0.94 g **8a** umgesetzt, was zur Isolierung von 0.82 g (87%) Carbinol **9a** mit $[\alpha]_D^{25} = -11.6^\circ$ (40% opt. Ausb.) führte.

c) In Parallelversuchen wurden Komplexlösungen nach Variante C nach 3 min, 10 min, 8 h, 22 h Rührdauer tropfenweise mit je 0.92 g (6.97 mmol) **8a** versetzt. Die mit etwa 90% Ausb. isolierten Proben von **9a** zeigten folgende Drehwerte (opt. Ausb.): $[\alpha]_D^{25} = -1.8^\circ$ (6%); -3.6° (12%); -5.75° (20%); -11.9° (38%).

9. *Reduktion von Valerophenon (8b) mit dem (-)-DBD/LAH-Komplex*

a) Setzte man 1.134 g (7 mmol) **8b** einer Suspension von 7 mmol (-)-DBD/LAH-Komplex in Äther nach 15 h Rühren zu, dann ließen sich 1.1 g (95%) **9b** mit $[\alpha]_D^{25} = -7.75^\circ$ (45% opt. Ausb.) gewinnen, das, wie für **9a** oben angegeben, identifiziert wurde. Wurde das Keton unter vergleichbaren Bedingungen schon nach 30 min Rühren zugesetzt, so betrug der Drehwert des erhaltenen Carbinols -1.7°C (10% opt. Ausb.).

b) Nach Variante B erhielt man aus 1.16 g **8b**, das nach 15 h Rühren zugegeben wurde, 1.06 g (92%) **9b** mit $[\alpha]_D^{25} = -8.1^\circ$ (47% opt. Ausb.).

10. *Reduktion von Valerophenon (8b) mit dem (+)-DBD/LAH-Komplex*: 10 mmol einer LAH-Ätherlösung wurden mit 1.76 g (10 mmol) (+)-DBD nach Variante A umgesetzt und nach 14 h mit 1.62 g (10 mmol) **8b** umgesetzt. Man erhielt 1.46 g (89%) **9b** mit positivem Drehsinn: $[\alpha]_D^{25} = +6.2^\circ$ (36% opt. Ausb.).

11. *Vergleich der opt. Ausb. bei Reduktionen mit (-)-DBD/LAH-Komplexen vom Typ 2a und 2b*

a) In zwei Parallelversuchen wurden einmal 0.253 g (6.7 mmol) LAH und 1.18 g (6.7 mmol) (-)-DBD in Äther 16 h gerührt, dann 885 mg (6.7 mmol) Propiophenon (**8a**) zugegeben, und zum anderen 0.53 g (14 mmol) LAH mit 2.46 g (-)-DBD 12 h gerührt, dann 0.6 ml H₂O zugetropft und weitere 5 h gerührt, bevor man 1.0 g (7.57 mmol) **8a** eintropfen ließ. Die Reaktionszeiten mit dem Keton betragen in beiden Fällen 4 h. Im ersten Versuch erhielt man **9a** mit $[\alpha]_D^{25} = -11.6^\circ$ (40% opt. Ausb.), im zweiten mit $[\alpha]_D^{25} = -12.8^\circ$ (44% opt. Ausb.).

²⁶⁾ Entstehen Dirole, die leicht cyclische Äther bilden, wird ohne Säurezusatz gearbeitet.

b) Die Reaktion von 1.12 g (6.9 mmol) Valerophenon (**8b**) mit 1.54 g (7.2 mmol) (–)-DBD/LAH-Komplex in Äther (Variante *B*) ergab **9b** vom $[\alpha]_D^{25} = -7.25^\circ$ (42% opt. Ausb.). Gab man zu parallel hergestellten 9.5 mmol (–)-DBD/LAH-Komplex zunächst 0.78 ml (13.4 mmol) Äthanol und nach weiterem 2stdg. Rühren 1.12 g (6.9 mmol) **8b**, dann erhielt man **9b** mit $[\alpha]_D^{25} = -14.4^\circ$ (44.7% opt. Ausb.).

c) Bei zwei weiteren Versuchen unter vergleichbaren Bedingungen wurde **9b** mit einer opt. Reinheit von 25% ohne Alkoholzusatz erhalten, während nach Zusatz von 1/2 Äquivalent *tert*-Butylalkohol die opt. Reinheit nur noch 1.12% betrug.

12. *Einfluß der Temperatur auf die Reduktion von Valerophenon (8b) zu 9b*: In drei parallelen Versuchen setzte man 218 mg (5.75 mmol) LAH mit 1.05 g (5.95 mmol) (–)-DBD in Äther um (13 h Reaktionszeit). Dann gab man je 0.96 g (6 mmol) **8b** zu, und zwar a) bei -80°C , mit Aufwärmen über Nacht auf -25°C , b) bei Raumtemp. mit 5 h Reaktionszeit und c) bei $+60^\circ\text{C}$ Badtemp. (Sieden der Mischung unter Rückfluß mit 3 h Reaktionszeit). Die erhaltenen Proben von **9b** zeigten folgende Drehwerte (opt. Ausb.): a) $[\alpha]_D^{25} = -4.81^\circ$ (28%), b) -7.43° (43%), c) -5.45° (32%).

13. *Einfluß des Lösungsmittels bei der Reduktion von Propiophenon (8a) zu 9a*: In vier Versuchen setzte man den Hydridkomplex aus jeweils 0.228 g (6 mmol) LAH und 1.09 g (6.2 mmol) (–)-DBD in Benzol, Äther, THF und Dioxan nach einer 12stdg. Rührperiode mit 0.8 g (6 mmol) **8a** bei Raumtemp. 6 h um. Die folgende Tabelle gibt über die chemischen Ausbeuten, die gemessenen Drehwerte und die opt. Reinheiten der isolierten Carbinol-Proben Auskunft:

Lösungsmittel	Ausb. an 9a	$[\alpha]_D^{24}$	opt. Reinheit
Benzol	90%	-3.84° ($c = 2.5$; C_6H_6)	10%
Äther	90%	-14.68° ($c = 2.0$; C_6H_6)	37%
THF	70%	-17.1° ($c = 2.5$; C_6H_6)	43%
Dioxan	40%	-18.5° ($c = 2.1$; C_6H_6)	46%

14. *Reduktion von Benzaldehyd mit dem (–)-DBD/LAD-Komplex zu (–)-(R)-[α -D]-Benzylalkohol*: Nach Variante *B* wurden 530 mg (12.5 mmol) LiAlD_4 in 60 ml Äther suspendiert und mit 2.27 g (12.5 mmol) (–)-DBD in 40 ml Äther umgesetzt. Nach 15 h Rühren gab man bei 0°C tropfenweise 1.318 g (12.4 mmol) frisch dest. Benzaldehyd in 60 ml Äther zu hielt 30 min bei 0°C sowie 3 h bei Raumtemperatur. Nach Zersetzen mit Salzsäure wurde mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Ausb. an (–)-(R)-[α -D]Benzylalkohol 830 mg (61%); Deuteriumgehalt über 98% (laut NMR-Integration); $[\alpha]_D^{22} = -0.34^\circ$ (pur); opt. Ausb. 21%.

NMR (CCl_4): $\delta = 4.0$ ppm (1 H, s); 4.3 (1 H, t, $J = 1.7$ Hz); 7.2 (5 H, s). – IR (in Substanz): 3680–3100, 3095, 3070, 3025, 2900 (breit), 2140 (C–D), 1600, 1495, 1450, 1390, 1340, 1315, 1205, 1080, 1045, 1020, 945, 925, 865, 830, 740, 725, 700 cm^{-1} .

15. *Reduktion von Benzil zu 1,2-Diphenyl-1,2-äthandiol (10) mit (–)-DBD/LAH*: Zu einer Komplexlösung aus 0.185 g (5 mmol) LAH und 0.88 g (5 mmol) (–)-DBD in Äther (Variante *B*) gab man nach 26 h Rühren tropfenweise eine Lösung von 0.526 g (2.5 mmol) Benzil in Äther. Die Mischung wurde dabei fluoreszierend gelbgrün. Beim sauren Aufarbeiten wurde die wäßrige Phase kurzzeitig blau, dann weinrot. Aus den organischen Extrakten isolierte man 0.485 g (= 90%) gelbliche Kristalle, die laut NMR-Analyse aus einer Mischung von 80% *meso*- und 20% *d,l*-**10** bestanden. Dünnschichtchromatographie an Silicagel zeigte keine Verunreinigung an. $[\alpha]_D^{23} = -2.7^\circ$ ($c = 0.5$; Benzol), was einer 11proz. opt. Ausb. an (*S,S*)-**10** in der *d,l*-Fraktion entspricht ^{16g, 17g}.

NMR (CD₃CN): $\delta = 3.4$ ppm (2H, breites s); 4.67 (0.4H, s); 4.74 (1.6H, s); 7.2, 7.25 (10H, 2s). — IR (KBr): 3300, 3010, 2890, 1945, 1880, 1800, 1760, 1601, 1550, 1495, 1450, 1420, 1380, 1340, 1326, 1290, 1275, 1250, 1225, 1190, 1160, 1117, 1082, 1075, 1035, 1023, 1005 (sch), 970 (sch), 919, 850, 823, 760, 700 cm⁻¹.

16. Reduktion von Hexamethylcyclobutenozonid (1,4,5,5,6,6-Hexamethyl-2,3,7-trioxabicyclo-[2.2.1]heptan) (**11**) zu 3,3,4,4-Tetramethyl-2,5-hexandiol (**12**) mit (–)-DBD/LAH-Komplex: Zu 15.75 ml einer 0.42 M LAH-Ätherlösung wurden 1.172 g (6.65 mmol) (–)-DBD in 20 ml Äther gegeben und 15 h gerührt (Variante A). Danach wurde eine Lösung von 0.25 g Ozonid **11** in 10 ml Äther zugegeben und 16 h reagieren gelassen. Nach Aufarbeitung erhielt man 0.24 g eines Gemisches von unumgesetztem **11** und Diol **12**. Chromatographie an Silicagel ergab 61% Diol mit einer Diastereomerenverteilung von etwa 40% *meso*-**12** und 60% *d,l*-**12**, die aufgrund ihrer opt. Rotation als solche identifiziert werden konnten: *meso*-**12**: $[\alpha]_D^{25} = 0.0^\circ$ ($c = 2$; Äther). — NMR (CCl₄): $\delta = 0.73$ ppm (6H, s); 0.93 (6H, s); 1.12 (6H, d, $J = 6.5$ Hz); 3.9 (2H, q, $J = 6.5$ Hz); 5.1 (2H, breites s). — *d,l*-**12**: $[\alpha]_D^{25} = -1.75^\circ$ ($c = 2.5$; Äther). — NMR (CCl₄): $\delta = 0.78$ ppm (6H, s); 0.87 (6H, s); 1.11 (6H, d, $J = 6.5$ Hz); 3.9 (2H, q, $J = 6.5$ Hz); 5.65 (2H, breites s). — Die NMR-Spektren stimmen mit denen der durch normale LAH-Reduktion erhältlichen Diastereomeren²⁰⁾ überein.

[480/73]